



IB 99/1670

PCT / IB 99 / 01670

4. 10. 99

00/807586	
REC'D 15 OCT 1999	
WIPO	PCT

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA

Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

Attestazione

Gli uniti documenti sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Bern, 12. Okt. 1999

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren
Administration des brevets
Amministrazione dei brevetti

U. Kohler

de la Propriété Intellectuelle
Institut

Demande de brevet no 1998 2067/98

CERTIFICAT DE DEPOT (art. 46 al. 5 OBI)

L'Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle accuse réception de la demande de brevet Suisse dont le détail figure ci-dessous.

Titre:

Conditionnement d'une solution d'oxaliplatine.

Requérant:

Debiopharm S.A.
17, rue des Terreaux
1000 Lausanne 9

Date du dépôt: 14.10.1998

Classement provisoire: A61K



CONDITIONNEMENT D'UNE SOLUTION D'OXALIPLATINE

Description :

La présente invention concerne une solution liquide d'oxaliplatine conditionnée en récipient, de préférence dans une poche souple étanche à usage médical.

L'oxaliplatine (Dénomination Commune Internationale) est un isomère optique à activité anti tumorale préparé pour la première fois par Y. Kidani dans le brevet US 4,169,846 parmi un mélange de dérivés du diaminocyclohexane (dachplatine), à savoir le complexe cis-oxalato du platine II du trans-L-1, 2-diaminocyclohexane ou selon « Who Drug Information », vol. 1, no 4, 1987, le (oxalato(2-)-0,0') platine de la (1R, 2R) ¹, 2-cyclohexane-diamine-N, N'. Ce composé complexe du platine est connu pour présenter une activité thérapeutique comparable, voire supérieure, à celle des autres composés complexes connus du platine, tels que le cisplatine ou le carboplatine.

Comme ces derniers, l'oxaliplatine est un agent antinéoplasique cytostatique utilisable dans le traitement thérapeutique de divers types de cancers, et plus particulièrement ceux du colon, des ovaires, des voies respiratoires supérieures, et les cancers épidermoïdes, ainsi que des tumeurs à cellules germinales (testicules, médiastin, glande pinéale, etc...). En plus des exemples de l'utilisation de l'oxaliplatine mentionnés ci-dessus, on peut en outre citer les cancers du colon résistant aux pyrimidines, cancers du poumon à petites cellules, lymphomes non Hodgkiniens, cancers du sein, cancers des voies aérodigestives supérieures, mélanomes malins, hépatocarcinomes, cancers urothéliaux, cancers de la prostate, etc... et de manière plus éparse d'autres types de tumeurs solides.

La demande de brevet Debiopharm S.A. WO 96/04904 revendique et décrit la préparation d'une solution aqueuse d'oxaliplatine. Cette préparation présente

l'avantage d'obtenir une solution injectable d'oxaliplatine prête à l'emploi, plus simple et moins coûteuse à fabriquer que le lyophilisat, tout en présentant une pureté chimique (pas d'isomérisation) et une activité thérapeutique équivalente ou supérieure à celles du lyophilisat reconstitué.

L'intérêt de conditionner l'oxaliplatine en récipient en plastique et surtout en poche souple s'est fait particulièrement ressentir car cette présentation apporte de nombreux avantages. Dans le passé, le conditionnement de l'oxaliplatine a posé de nombreux problèmes résidant dans son instabilité, la haute perméabilité au gaz et la difficulté de stocker l'oxaliplatine sur une longue période en raison de sa corrosivité. Par la présente invention, la manipulation, le stockage ainsi que le mode d'infusion en sont grandement facilités. Cependant, l'oxaliplatine plus encore que les autres composés de platine présente la caractéristique d'être une substance fortement corrosive qu'il faut manipuler avec grande précaution. Il a donc fallu mettre au point une poche d'un revêtement particulier permettant le stockage de cette solution durant une période pouvant excéder une année. L'objet de la présente invention est de fournir une poche souple étanche et inerte contenant une solution liquide d'oxaliplatine restant stable et n'offrant pas ou très peu de produit de dégradation sur une période d'au moins 3 mois. La présente invention apporte également l'avantage de diminuer la perméabilité au gaz et d'augmenter la résistance à la corrosion.

Les inconvénients des sacs d'infusion classiques en polyvinyl chloride (PVC) sont bien connus. Tout d'abord, ils ne sont pas neutres et permettent l'absorption de substance, ce qui peut-être très dommageable pour des substances telles que l'oxaliplatine. De plus, le pH des solutions contenues dans le PVC a tendance à augmenter avec le temps de stockage, ce qui va conduire à une dégradation de l'oxaliplatine. La présente invention minimise de manière surprenante ces problèmes constatés.

Une poche souple et flexible obtenue par la présente invention peut être réalisée à partir de matériaux plastiques tels que les polyéthylènes (PE), polypropylènes

(PP), éthyl vinyl acétates, polyamides (PA), poly isobutyl (PIB). Cependant, il est également possible d'utiliser le latex. Pour le conditionnement de l'oxaliplatine cette poche présente la caractéristique d'être multicouche avec, de préférence, comme choix de la couche interne, le PP. La couche externe peut être constituée à partir des plastiques précités (PE, PP, PA, PIB, éthyl vinyl acétate ou polyvinyl chloride PVC).

Selon une forme particulière de l'invention, cette poche souple peut être constituée de feuilles soudées de matériaux multicouches. De préférence, la poche souple peut être constituée par au moins deux feuilles soudées entre elles. On préférera plus particulièrement encore que cette poche puisse être constituée de deux feuilles soudées de matériaux multicouches en feuille comprenant un film de PA de l'acide 11-amino-undécanoïque (PA 11) lié par l'une au moins de ses faces à un film de PP au moyen d'un film de polyoléfine, les films de PP formant la paroi interne de la poche souple étanche.

Une autre caractéristique avantageuse du matériau utilisé par la présente invention est la possibilité de créer des compartiments. Ces compartiments peuvent être multiples de manière à permettre le mélange de différentes solutions. L'invention selon cette forme offre également la possibilité de fournir des compartiments contenant la solution déjà prête à l'emploi, à la bonne dose, et qui peut être prélevée ou utilisée directement par le personnel médical sans risque d'erreur.

La solution liquide d'oxaliplatine contenue dans ces poches a de préférence une concentration comprise entre 1 et 8 mg/ml. Selon une forme particulière de l'invention, la concentration d'oxaliplatine est comprise entre 1 et 5 mg/ml présentant un pH compris entre 4 et 7, idéalement entre 4,5 et 6. La teneur en oxaliplatine dans la préparation selon une forme particulière de l'invention contient au moins 95 % de la teneur initiale et présente un aspect limpide incolore exempt de précipité après conservation pendant une durée pharmaceutiquement acceptable.

La poche souple développée suivant un mode préférentiel de réalisation de l'invention est communément appelée V90 (constituée à 70 % de PP et 30 % de PA 11). Une représentation de la structure et de la dimension des différentes feuilles est présentée par les dessins 1 et 2 en annexe. La poche V90 a la particularité de ne pas contenir de PVC sur la surface interne de la poche. De manière surprenante, les poches V90 constituent une excellente barrière à la perte d'eau en général due à l'évaporation. Cette caractéristique ne se retrouve pas dans les poches classiques en PVC, ni même dans celles utilisant le PVC comme constituant de la couche interne. Les dessins 3 et 4 illustrent ces différences de perméabilité. La poche V90 est donc beaucoup plus étanche que les poches classiques en PVC, ceci permet d'éviter la nécessité de surrembaler ce type de poche.

La perméabilité limitée des poches V90 vis-à-vis de l'oxygène est également une caractéristique importante pour la conservation de longue durée de l'oxaliplatine. Cette perméabilité est représentée par le dessin 5.

L'invention offre ainsi l'avantage étonnant de protéger de manière bien plus efficace l'oxaliplatine qui se trouve être une substance très sensible à l'oxydation. L'oxaliplatine en présence d'oxygène peut être rapidement transformée en ces produits de dégradation. Ces produits de dégradation sont en général inactifs et peuvent être même toxiques pour l'organisme, l'intérêt d'un tel conditionnement est donc évident.

La présente invention, et particulièrement le matériau en multicouche V90, offre également la possibilité d'être recyclé et d'être utilisé sous une autre forme, ce qui n'est pas le cas avec le PVC. Les tests d'écologie et de recyclabilité sont illustrés par les dessins 6 et 7. Les matériaux en PP sont particulièrement peu polluants car leur combustion ne libère que de l'eau et du gaz carbonique.

Un autre intérêt d'utiliser la présente invention, et particulièrement les poches en PP (V90), réside dans la possibilité de faire des soudures étanches très simples. Ainsi on peut obtenir des poches comportant des compartiments planes. Cette caractéristique n'est pas réalisable avec un matériau en PVC qui nécessite l'utilisation de connecteurs pour la communication entre les différents compartiments. Ces connecteurs sont malheureusement sources de fuites, ce qui n'est pas constaté dans le cas de poches en PP (V90).

La présente invention, et particulièrement les poches en PP (V90), présentent également l'avantage de mieux supporter les hautes températures. Ceci est particulièrement intéressant lors de la stérilisation de la solution d'oxaliplatine par autoclave. Cette stérilisation est bien plus facile car en augmentant la température on peut ainsi diminuer le temps d'exposition.

Une étude de la stabilité de la solution liquide d'oxaliplatine (Tanaka K.K. lot LO 92 TO 34) a été également réalisée. Pour cela, la poche Inflex 100 ml (PA 11/PP 60/140) de dimension 13,0 x 12,5 cm a été employée. Les poches contenaient 200 mg d'oxaliplatine à la concentration de 2 mg/ml, soit 100 ml de solution liquide d'oxaliplatine par poche. Cette étude a été réalisée sur un total de 12 semaines suivant la plan d'échantillonnage figurant au dessin 8. Les poches ont été soumises à des conditions de conservation dites accélérées à une température de 40° C et à une humidité relative (HR) de 75 %.

Les résultats de cette étude de stabilité accélérée figurent aux dessins 9 et 10. De manière surprenante, la solution liquide d'oxaliplatine conditionnée en poche souple est stable pendant une période de plus de trois mois. D'une façon encore plus surprenante, cette solution s'est avérée être stable pendant au moins 6 mois. Etonnamment, cette solution liquide d'oxaliplatine conditionnée en poche apparaît rester stable pendant au moins un an.

L'aspect de la solution a été suivie sur 12 mois et a montré à notre grande surprise une limpidité et une absence de coloration sur toute cette période.

L'analyse de dosages a été effectuée par chromatographie liquide à haute pression (CLHP ou HPLC).

En ce qui concerne le dosage d'oxaliplatine (L-OHP) on obtient une quantité déclarée comprise entre 95 et 105 % en prenant compte de la limite de résolution du système. Pour ce qui est du dosage d'acide oxalique, la limite maximale est de 0,5 % par méthode HPLC.

De la même manière on détermine un pourcentage d'impuretés apparentées maximal de 2 %.

Le dessin 10 montre l'évolution du pH sur 12 semaines, ce pH est compris entre 4,7 et 5,9. Ce pH varie très peu avec le temps, ce qui prouve bien que la solution d'oxaliplatine reste stable dans ce type de poche. Ce système présente une stabilité analogue à celle observée pour une solution d'oxaliplatine soumise aux mêmes conditions et conditionnée en flacon de verre (dessin 11).

Revendications

1. Solution liquide d'oxaliplatine, caractérisée en ce qu'elle est contenue dans une poche souple étanche à usage médical.
 2. Solution suivant la revendication 1 caractérisée en ce que cette poche souple est en plastique.
 3. Solution suivant les revendications 1 et 2 caractérisée en ce que cette poche plastique est multicouche.
 4. Solution suivant les revendications 1, 2 ou 3 caractérisée en ce que cette poche souple est constituée d'une couche interne en polypropylène.
 5. Solution selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que la concentration d'oxaliplatine est comprise entre 1 et 8 mg/ml.
 6. Solution selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que la concentration d'oxaliplatine est comprise entre 1 et 5 mg/ml.
 7. Solution selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que cette poche souple est constituée de deux feuilles soudées de matériau multicouche en feuille comprenant un film de polyamide de l'acide 11 - amino - undécanoïque lié par l'une au moins de ses faces à un film de polypropylène au moyen d'un film de polyoléfine, les films de polypropylène formant la paroi interne de la poche souple étanche.
 8. Solution selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que cette poche souple est multi compartimentée.
-

9. Solution selon la revendication 8 caractérisée en ce que les multi compartiments sont définis de manière à permettre le dosage d'une préparation prête à l'emploi.
 10. Solution selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que cette solution présente un pH de 4,5 à 6, une teneur en oxaliplatine dans la préparation d'au moins 95 % de la teneur initiale, ainsi qu'un aspect limpide incolore exempt de précipité après conservation pendant une durée pharmaceutiquement acceptable.
-

Abregé

La présente invention se rapporte à une solution liquide d'oxaliplatine conditionnée en récipient, de préférence dans une poche souple étanche à usage médical. La solution liquide d'oxaliplatine peut se présenter avantageusement sous la forme de poche multicompartimentée permettant le dosage d'une solution prête à l'emploi.

Exemplare immutabile
Esemplare immutabile

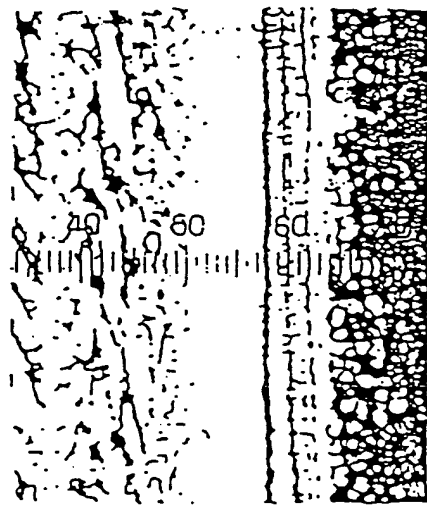
1

2067-90

Technologie et composition

Matériaux V90

70% polypropylène PP
30% polyamide PA 11



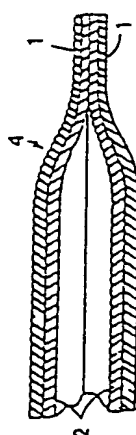
120 20 60 Microns
PP PP PA

Réceptient

Couche externe

30 % Polyamide 11 (Rilsan®)

- pas de libération de monomères
⇒ acide aminoundécanoïque
- très stable
- grande résistance mécanique
- incinérable et non nuisible à l'environnement



120 20 60 Microns
PP PP PA

Couche médiane

Polypropylène ramifié
⇒ liant d'extrusion
• pas de colle

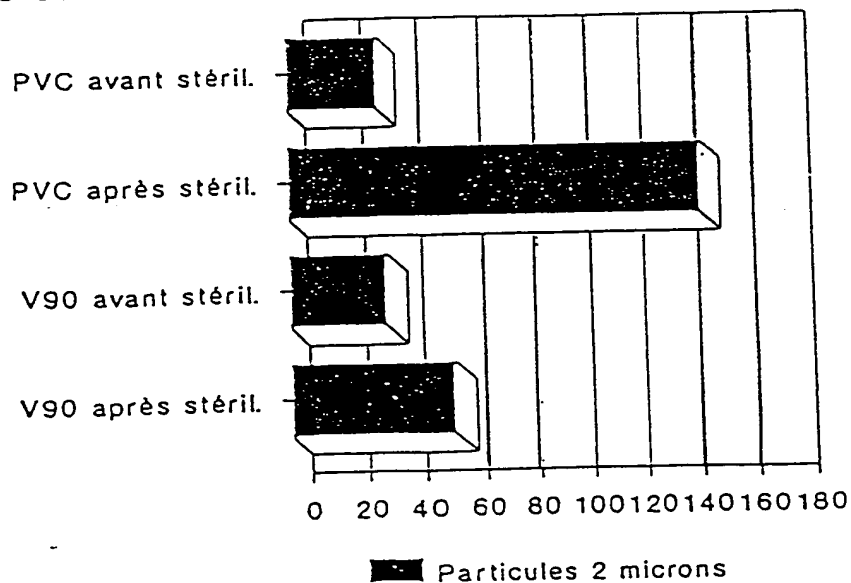
Couche interne

70 % Polypropylène
• contact solution
• inerte
• atoxique

Spécifications du film
Tests de particules 2 et 5 microns

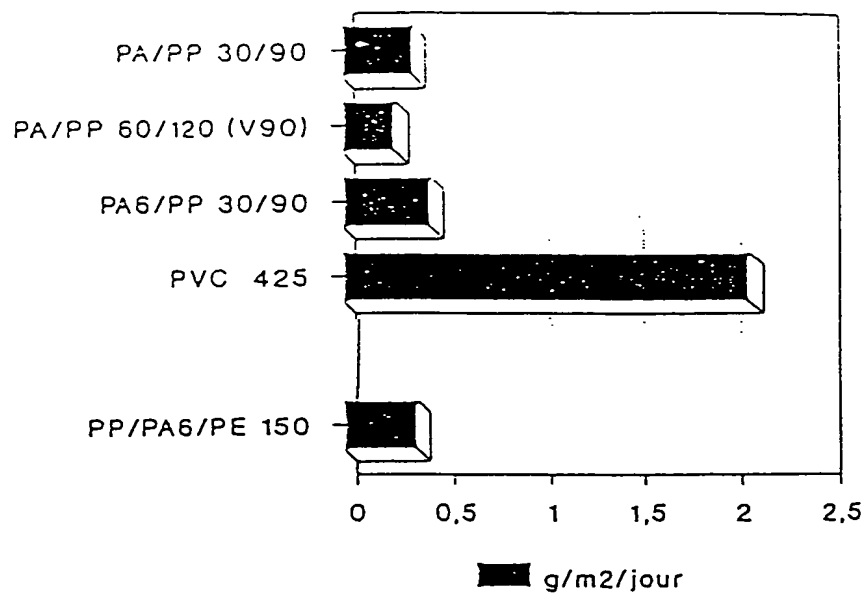
Contenu: H₂O distillée
Détermination du nombre moyen de particules par ml

Avant et après stérilisation

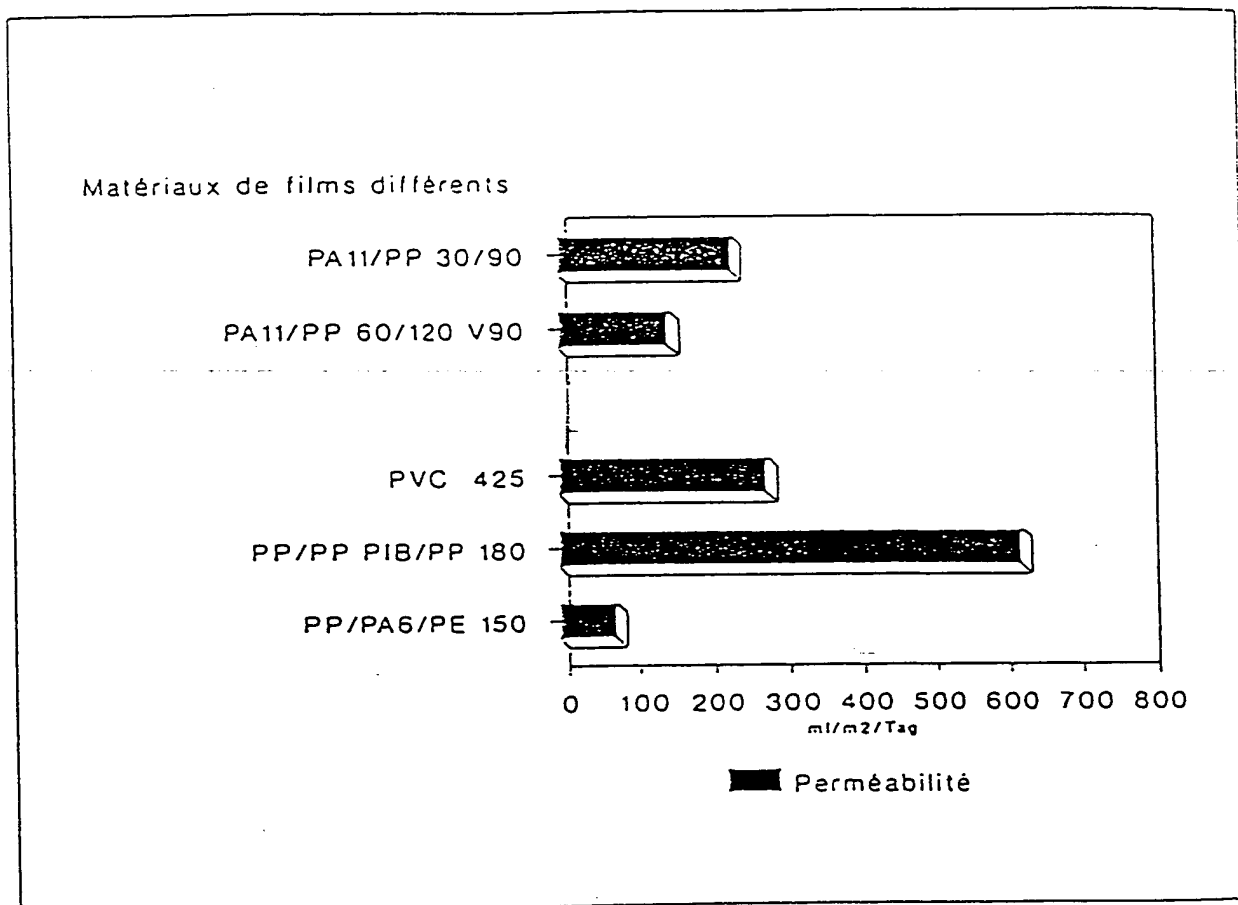


Spécifications du film
Perméabilité à la vapeur d'eau

Matériaux de films différents



Spécifications du film
Perméabilité à l'oxygène

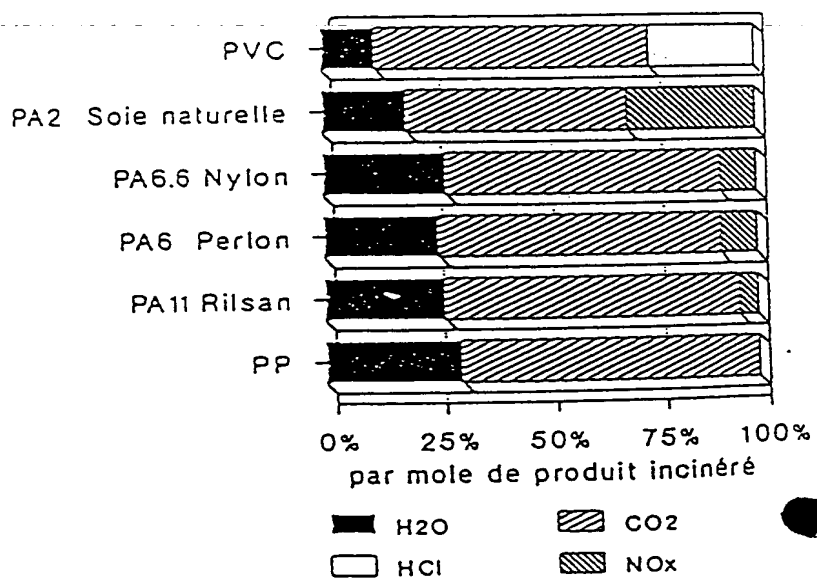


Le recyclage des matériaux est un sujet de plus en plus d'actualité, le but du présent document est de situer le niveau de recyclabilité des produits.

Niveau 3	Produits recyclables pour autre utilisation	Ex. V90	Ré-injection pour produits ménagers
Niveau 2	Produits incinérables écologiques	Ex. films complexes co-laminés PA66/PEHD	Centrales d'incinération classiques
Niveau 1	Produits incinérables non écologiques	Ex. PVC	Centrales d'incinération avec récupération fumée
Niveau 0	Produits non ré-utilisables	Ex. métaux lourds Mercure...	Fosses de décharge

Spécifications du film
Combustion des matériaux

Combustion matériaux différent



Détermination du nombre des échantillons

PLAN D'ECHANTILLONNAGE	
SEMAINE	NOMBRE DE POUCHES
0	1
1	1
2	1
3	1
4	1
8	1
12	1
TOTAL	7
RESERVE	3
TOTAL	10

Quantité totale de solution à 2 mg/ml : $10 \times 1000 \text{ ml} = 1'000 \text{ ml}$
Quantité totale de principe actif : $1'000 \text{ ml} \times 2 \text{ mg/ml} = 2'000 \text{ mg}$

Protocole n° : 045E
Matière première : TANAKA K.K., L092T034
Poche : PA 11/P 60/140
Etude accélérée : 40 °C, 75 % HR

Cinétique	S0	S1	S2	S3	S4	S8	S12	6 mois	9 mois	12 mois
Paramètres										
Aspect de la solution	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide	Incolore limpide
Dosage L-OHP/standard (%)	99,7	100,1	100,0	100,9	99,3	97,7	99,3			
Dosage acide oxalique (%)	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %			
Impuretés apparentées (%)	0,10	0,60	0,50	0,50	0,48	0,45	0,40			
pH	5,56	5,10	5,24	5,22	nM	5,23	5,35			

nM : Non mesuré

Normes

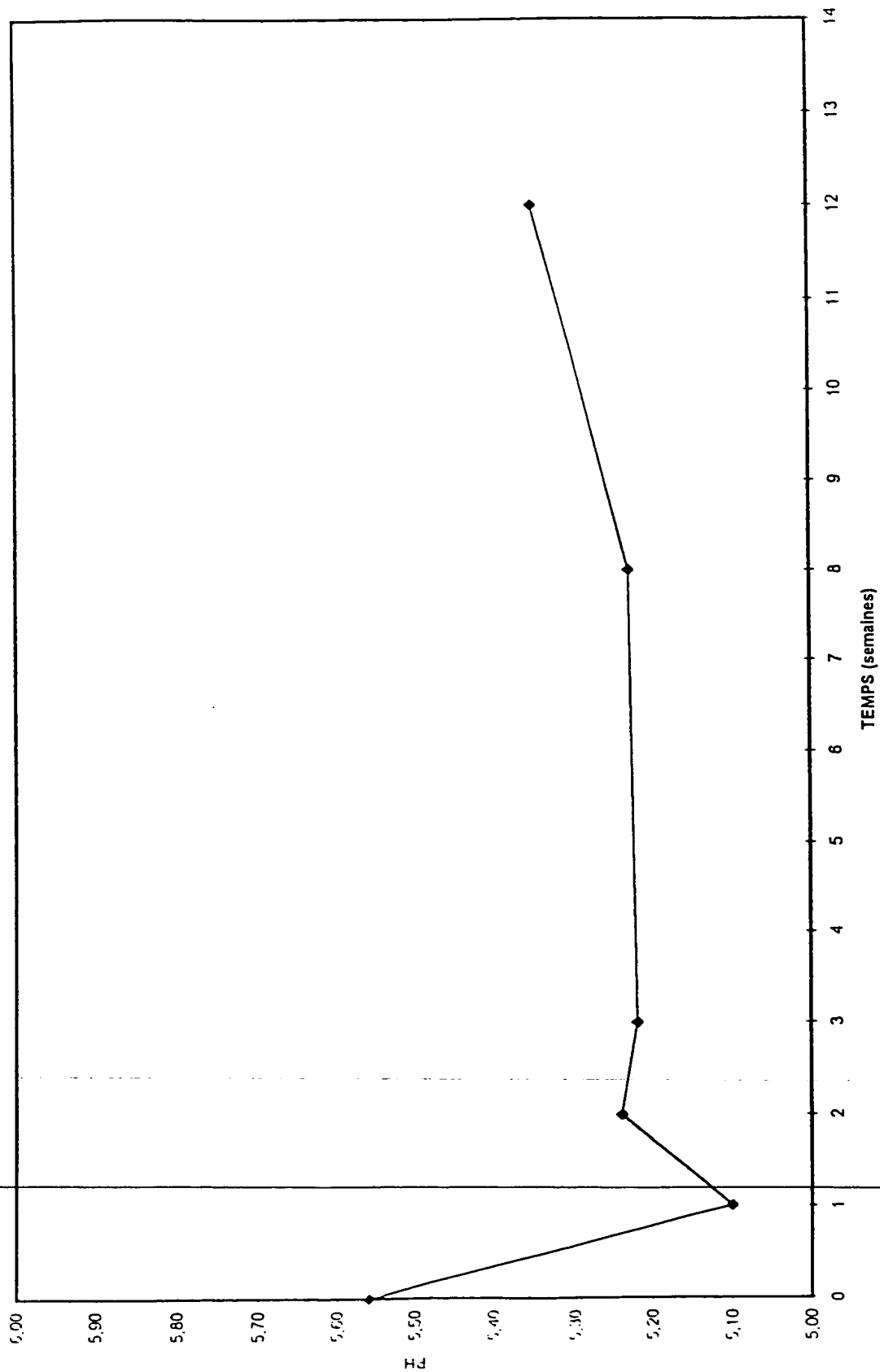
Aspect : Solution limpide, incolore
Dosage CLHP : 95 % à 105 %
Impureté apparentées : < 2 %
pH : 4,7 à 5,9
Acide oxalique : < 0,5 %

Voir graphe page suivante.

Unveränderliches Exemplar
 Exemplaire immuable
 Exemplare immutabile

10
 [—●—PH]

STABILITE LOHP



STABILITE LOHP

